技術講座

What is your Diagnosis ?

第一回 犬の体表リンパ節腫大

入江充洋¹⁾ 日本獣医がん学会 内科部会委員

山上哲史²⁾ 日本獣医がん学会

History

9歳齢、シーズー、雌

体のあちこちが数日前より腫れているとの主訴で来院。

食欲・元気も通常と変わらず、明らかな臨床症状は認められない。

身体検査所見では、軽度の肥満 (BCS4/5)、下顎、肩前 (浅頸)、腋窩、鼠径、膝窩リンパ節が30mm×30mm×30mm から40mm×40mm×40mm 大に腫大しており、触診で疼痛ならびに皮膚皮下固着は認められなかった。

CBC では WBC 28500/ μ l で、Band 570 Seg-N 21375 Lym 1710と軽度な好中球増加症が認められた以外、赤血球、白血球の形態にも異常は認められなかった。血液化学検査でも著変は認められなかった。胸腹部画像診断では、胸骨リンパ節、腹腔内リンパ節の腫大も確認された。

そこで、鼠径リンパ節の針生検細胞診検査を実施したところ、下記の細胞診所見であった。

あなたの診断は？ そして治療方針は？ (解説は次のページに掲載)

図1. 鼠径リンパ節針生検細胞診 ライトギムザ染色 ×400

1) 四国動物医療センター 〒761-0701香川県木田郡三木町池戸3308-5 TEL : 087-864-4060 FAX : 087-864-4070
メールアドレス : vetirie@pastel.ocn.ne.jp

2) マルピー・ライフテック株式会社 〒563-0011大阪府池田市伏尾町103 TEL : 072-753-0335 FAX : 072-754-2208
メールアドレス : t_yamagami@mac.com

図2. ほぼ均一な円形核細胞集団であり、クロマチンは凝集しており、核小体は不明瞭で、核の大小不同も認められない。核の大きさは、赤血球とほぼ同じかやや大きい程度の大きさである。細胞質はやや広く一側に尾を伸ばしたような手鏡様細胞（→）が観察される。

写真提供：東京大学 辻本元先生

解説

- 日本獣医がん学会内科部会 入江充洋
- 日本獣医がん学会 山上哲史

全身の体表リンパ節ならびに胸腔内、腹腔内リンパ節の腫大は多中心性リンパ腫ならびに全身感染症などが鑑別診断リストに挙げられる。そこで、確定診断のためにはリンパ節の細胞診検査または病理組織学的検査が必要となる。針生検による細胞診検査は非侵襲的であり、速やかに結果が得られるメリットがある。

図1の標本では、形態が類似した独立円形細胞が観察される。

細胞の特徴は、核が赤血球と同じか、やや大きい小型の核で、類円形から一部不整な核を有する。クロマチンは凝集傾向にあり、核小体は不明瞭である。細胞質は、やや広く一部で手鏡様または涙滴様（図2 →）を呈している。

以上の所見から、Low-grade Lymphoma：高分化型リンパ腫の Small Clear cell タイプである可能性が高く、確定診断にはリンパ節摘出による病理組織検査が必要であり、リンパ球クローナリティー検査を実施し、T か B 細胞性のクローナルな増殖であるか否かを判断することが望ましい。治療は、臨床症状の出現ならびに血球減少症などが出現すれば治療対象であると考えられる。

コメント：内科

- 日本獣医がん学会内科部会 入江充洋

犬のリンパ腫の分類の1つとして、細胞診と免疫表現型で分類する新 Kiel 分類が知られている [1]。この分類では、Low-grade と High-grade に分類し、それぞれ B 細胞と T 細胞に分類されている。この分類には、免疫染色やポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を用いた TB 分類は必要であるが、治療法や予後が異なる可能性が高いことから推奨されている分類法である (表1)。

表1. 新 Kiel 分類 Foulme-Fleury et al., J Comp.Pathol,1997

B-Cell	T-Cell
Low-grade	Low-grade
Small cell	Small cell
Lymphocytic	Clear cell
Lymphoplasmacytic	Prolymphocytic
Prolymphocytic	Pleomorphic small cell
Centrocytic	Mycosis fungoides
Centroblastic/centrocytic	
Macronucleolated medium sized cell	
High-grade	High-grade
Centroblastic	Pleomorphic
Monomorphic	
Polymorphic	Pleomorphic large cell
Immunoblastic	Immunoblastic
Small cell, unclassifiable	Small cell, unclassifiable, plasmacytoid
Burkitt-type	Lymphoblastic
Plasmacytoid	
Lymphoblastic

図3. リンパ節反応性過形成の細胞診像 ライトギムザ染色 ×100

図2に比較して、核小体が明瞭な幼若なリンパ球が30%以下の比率で増加し、形態的に正常な成熟リンパ球が中心で形質細胞の増加も確認され、単一細胞の増殖ではないことからリンパ節反応性過形成と診断された。

写真提供：日本臨床獣医学フォーラム 石田卓夫先生

Low-grade リンパ腫は、本症例のように正常な成熟リンパ球と比較すると、特徴的な形態を有する細胞増殖が認められることから、細胞診で強く疑うことは可能である。ポイントは、単一細胞の増殖と、核の大きさであり、核の大きさは赤血球と比較することが推奨されている。犬で一番多く遭遇するリンパ腫は、新 Kiel 分類では、B-cell High-grade の Centroblastic type であり、両者の鑑別は、細胞の大きさ、核小体など悪性所見の有無で容易に判別可能と思われる。一方、リンパ節過形成との判別には苦慮することもあるが、リンパ節過形成では、抗原刺激によってリンパ節が活発化している状態であり、芽球比率30%以内での幼若なリンパ球や、大中リンパ球が増えた状態である。

リンパ腫ではクローン性増殖であるため、単一形態の細胞増殖がみられる点が、細胞診での判別ポイントであると考えられる (図3)。

Low-grade リンパ腫の症例では、細胞診で確定診断できないケースもある。この理由は、後述する病理学的所見を参照されたい、図4は、細胞診では診断ができないタイプの Low-grade リンパ腫であり、図2で示した small clear cell type のような細胞の特徴がない成熟リンパ球様細胞の集塊である。これらは、リンパ節を外科的にまるまる1個採材することに

図4. Low-grade リンパ腫の細胞診所見 ライトギムザ染色 ×100
成熟リンパ球と判別不可能な細胞集団 細胞診所見のみで Low-grade リンパ腫と診断するのは難しい。病理組織学的に Low-grade リンパ腫と確定診断された症例の腫大したリンパ節の FNA 標本

写真提供：日本臨床獣医学フォーラム 石田卓夫先生

図5. Low-grade リンパ腫と High-grade リンパ腫の予後
Teske et al., JAVMA, 1994

(C) 1994 American Veterinary Medical Association. Reprinted with permission.

Teske E, van Heerde P, et, al., Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. : J Am Vet Med Assoc, 15 ; 205 (12) 1722-8, 1994より許可を得て転載。

よる病理組織学的検査が必須となる。

Low-grade と High-grade では、予後に有意な差が認められている。Teske らは、Low-grade と High-grade において生存期間に有意な差が認められたと報告している (図5) [2]。ただし、Low-grade Lymphoma のすべてが低悪性度というわけではなく、臨床的にアグレッシブに進行し、治療にも反応しないが形態学的には Low-grade Lymphoma と診断される症例も存在することは認識しておくべきである。

Low-grade リンパ腫は、解剖学的分類として発生場所は多中心性や消化管、皮膚に見られることが多い。

どんな犬種にでも発生すると考えられるが、小型犬ではシーズー犬、大型犬ではゴールデンレトリバー、バーニーズマウンテンドッグに多発するように思われる。特に、中高齢犬で毛包虫による皮膚炎を発症している犬は要注意であり、Low-grade 消化器型は、IBD との鑑別が難しい。

臨床症状を示していない場合、無治療でも生存期間は長いので治療を施す必要がないケースも多い。

臨床症状を有するもの、リンパ節腫大に伴う症状を有するもの、著明な臓器腫大、血球減少症を示す症例、単クローン性ガンモパチーがみられる症例には治療を施す必要があると考えられている。

治療法は、クロラムブシルやメルファランとステロイドの併用が推奨されている。症例の状態に応じた治療法の選択が要求される。

最後に、写真の提供ならびにご指導いただきました東京大学獣医内科学教室 辻本元教授、日本臨床獣医学フォーラム 石田卓夫会長、日本獣医がん学会内科部会長 下田哲也先生に深謝いたします。

■ コメント：病理

●日本獣医がん学会 山上哲史

犬のリンパ節や脾臓の low-grade lymphoma の病理組織学的特徴

新 Kiel 分類は細胞診によるリンパ腫の分類法であるため、病変全体の組織像は把握できない。そのため、病変部から分化度の高い細胞形態を示す異型細胞が多数採取された場合 (すなわち、low-grade lymphoma が示唆される場合)、細胞診のみでは判断に苦慮することがある。また、新 Kiel 分類による診断名と病理組織診断名は、必ずしも一致しないことにも

図6. リンパ節における T 領域リンパ腫 (T-zone lymphoma: TZL) の組織低倍像 (バーは500 μ m)。本来の組織構造を破壊するように傍皮質領域 (やや明るい領域) が拡大している。ごく一部に、萎縮した濾胞 (矢印) が残存している。

図7. リンパ節における、T 領域リンパ腫 (T-zone lymphoma: TZL) の組織高倍像 (バーは25 μ m)。淡明な細胞質を有する異型細胞の小型の核内には凝集したクロマチンがみられ、小型の核小体が明瞭な核や、軽度な大小不同が観察される。分裂像は認められない。新 Kiel 分類 T-cell low-grade lymphoma の small clear cell type に相当する細胞形態である。

図8. 脾臓の濾胞辺縁帯リンパ腫 (marginal zone lymphoma: MZL) の組織低倍像 (バーは500 μ m)。個々の濾胞の辺縁帯領域 (B 細胞領域) が顕著な拡大を示し、一部の濾胞は融合している。

図9. 脾臓の濾胞辺縁帯リンパ腫 (marginal zone lymphoma: MZL) の組織高倍像 (バーは25 μ m)。淡明な細胞質と軽度な大小不同を示す類円形核を有する、比較的均一な中型の異型細胞。核の中央に明瞭な中型の核小体を有することが特徴の一つである。このような細胞形態は新 Kiel 分類 B-cell low-grade lymphoma の macronucleolated medium sized cell (MMC) に一致する。

注意が必要である。

本稿で提示された症例と同様の T-cell low-grade lymphoma の small clear cell type がリンパ節に発生し、やや進行した別の症例 (ゴールデンレトリバー、11歳、避妊雌、下顎リンパ節) の病理組織像を図6に示す。リンパ節本来の組織構造は認められず、残存する濾胞 (矢印) は萎縮しており、その周囲の明るい領域 (すなわち傍皮質領域: T 細胞領域) が顕著に拡大し、融合している。拡大した領域を構成する異型細胞は、細胞診所見と同様に、淡明でやや広い細胞質を有する小型から中型の異型細胞である (図7)。このような像を示すリンパ腫は、病理組織学的には T 領域リンパ腫 (T-zone lymphoma: TZL) と診断される。

TZL のような、リンパ節や脾臓に発生する低悪性度リンパ腫を包含して、Indolent nodular lymphoma と呼称することもある。病組織学的な特徴からそれらは、TZL 以外に、濾胞辺縁帯リンパ腫 (marginal zone lymphoma : MZL、図8、9)、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL)、マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma : MCL) が含まれる。TZL 以外はすべて、B 細胞性の Low-grade lymphoma である。低悪性度リンパ腫の理解のためには、リンパ節や脾臓の組織構築の把握は必須である。Indolent nodular lymphoma の詳細については、Vet Pathol. 43:241-256,2006を参照されたい [3]。

これらの低悪性度リンパ腫は、細胞形態が比較的分化したものが主体をなすため、細胞診のみでは確定困難な場合がある。そのため、組織学的にリンパ節や脾臓の組織構築の異常（濾胞の一部領域のみの異常な拡大、濾胞の融合、本来の組織構造の破壊など）の確認が確定診断には必要となる。ただし、リンパ腫初期の病期においては、組織学的にも過形成性変化であるか、腫瘍性変化であるか、判断に苦慮する例も現実にはあり、遺伝子診断によるクローナリティ検査を併用せざるを得ない場合もある。

参考文献

- [1] Fournel-Fleury C, Magnol JP, et. al., Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. : J Comp Pathol, 117 (1) 35-59, 1997
- [2] Teske E, van Heerde P, et. al., Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. : J Am Vet Med Assoc, 15 : 205 (12), 1994
- [3] Valli VE, Vernau W, et. al., Canine indolent nodular lymphoma. : Vet Pathol, 43 (3), 2006

What is your Diagnosis ?

Lecture 1. Surface Lymphadenopathy of the Dog

Mituhiko Irie¹⁾, Tetsushi Yamagami²⁾

1) SHIKOKU VETERINARY MEDICAL CENTER, 3308-5 Ikenobe, Mikitiyou, Kagawa761-0701, Japan
Telephone: 087-864-4060 Facsimile: 087-864-4070 Email address: vetirie@pastel.ocn.ne.jp

2) Marupi Lifetech Co., Ltd. 103 Fushiocho, Ikeda, Osaka563-0011, Japan
Telephone: 072-753-0335 Facsimile: 072-754-2208 Email address: t_yamagami@mac.com